FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

729

Année 1962

N° :

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Mlle Dominique RAISIN-DADRE
Externe des Hôpitaux de Paris
Née le 11 Septembre 1935
à BANNE (Ardèche)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES TRANSFUSIONNELS DUS AUX ANTICORPS NATURELS EN DEHORS DU SYSTEME ABO.

Président : Monsieur le Professeur MARCHAL

-:-:-:-:-:-:-

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549211_0007

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962 N° :

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Mlle Dominique RAISIN-DADRE
Externe des Hôpitaux de Paris
Née le 11 Septembre 1935
à BANNE (Ardèche)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES TRANSFUSIONNELS DUS AUX ANTICORPS NATURELS EN DEHORS DU SYSTEME ABO.

Président : Monsieur le Professeur MARCHAL

-:-:-:-:-:-

Je dédie cette thèse à :

mes parents

ma famille

mes amis.

A mon maître le Docteur Robert ANDRE

Médecin des Hôpitaux
Professeur au Collège de Médecine
Directeur du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris.

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse.
Qu'elle soit pour lui le témoignage de toute notre reconnaissance et de notre profond respect.

Au Professeur G. MARCHAL

Médecin des Hôpitaux
Professeur de la Chaire de Clinique des Maladies du Sang à la Faculté de Médecine de Paris.

Il nous fait l'honneur de présider cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très respectueuse gratitude.

Au Docteur Ch. SALMON

Chef de Laboratoire au Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris.

C'est dans son laboratoire qu'ont été effectués tous les contrôles sérologiques des observations que nous présentons. Il nous a fourni une documentation précieuse ; nous a aidée et conseillée. Avec toute notre gratitude et nos sentiments les plus respectueux.

Au Docteur Jean CHABRUN

Qui lors de notre séjour dans le service
Professeur J.Varangot, nous a donné un
enseignement si vivant et si précieux avec
une constante sollicitude.
Qu'il trouve ici le témoignage de notre
profonde gratitude et de notre respectueuse
affection.

A mes maîtres dans les Hôpitaux :

Stages : Monsieur le Professeur Pasteur Vallery-Radot
Monsieur le Professeur M. Fèvre
Monsieur le Professeur J. Cathala
Monsieur le Professeur M. Moreau
Monsieur le Professeur M. Mouquin
Monsieur le Professeur R. Degos
Monsieur le Professeur Th. Alajouanine

Externat : Monsieur le Professeur R. Merle d'Aubigné
Monsieur le Professeur J. Mathey
Monsieur le Professeur J. Cathala
Monsieur le Professeur J. Varangot
Monsieur le Docteur R. André.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2. CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.

Anatomie
- CABROL (C.)
- COUINAUD (C.)
- GILLOT (C.)
- OLIVIER (G.)

Anatomie pathologique
- GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.
- ABELANET (R.)
- BUSSER (F.)
- CHOMETTE (G.)
- GOUYGOU (Ch.), m. conf.
- NEZELOFF (Ch.)
- ORCEL (L.)
- PAILLAS (J.)

Anesthésiologie
- KERN (E.)
- VOURC'H (G.)

Bactériologie
- BARBIER (P.)
- CHRISTOL (D.)
- LE MINOR (L.)
- TOURNIER (P.)

Biochimie médicale
- [illegible] Et. m. conf.
- BOURILLON (R.)
- CARTIER (P.)
- DREYFUS (J.-Cl.)
- GONNARD (P.)
- KRUH (J.)
- JEROME (H.)

Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports
- PLAS (F.)

Carcinologie
- BOIRON (M.)
- DENOIX (P.)
- MATHE (G.)
- SELIGMANN (M.)

Dermato-Syphiligraphie
- CIVATTE (J.)
- DUPERRAT (B.)

Electro-Radiologie
- LEDOUX-LEBARD (G.)

Hématologie
- BESSIS (M.)
- BILSKI-PASQUIER (G.)
- DAUSSET (J.)
- DUHAMEL (G.)

Histologie
- COUJARD (R.), pr. s. ch.
- MAROIS (M.)
- RACADOT (J.)

Hydrologie
- BESANÇON (F.)
- CORNET (A.)

Hygiène
- BOYER (J.) pr. s. ch.
- BLANCHER (G.)
- CORRE-HURST (Mme L.)
- SAPIN-JALOUSTRE (H.)

Maladies infectieuses
- BASTIN (R.)
- DUPONT (V.)

Médecine légale
- DEROBERT (L.), pr. s. ch.
- FOURNIER (E.)
- GUENIOT (M.)
- HADENGUE (A.)

Médecine du travail
- ALBAHARY (C.)

Neuro-chirurgie
- PERTUISET (B.)

Obstétrique
- GRANJON (A.)
- HERVET (E.)
- LE LORIER (G.)
- LEVY (J.)
- MORIN (P.)
- MUSSET (R.)
- ROBEY (M.)
- SENEZE (J.)
- SUREAU (C.)
- THOYER-ROZAT (J.)

Ophtalmologie
- BRÉGEAT (P.)
- DUBOIS (A.)
- SARAUX (H.)

MM.

Orthopédie
- JUDET (R.)
- MEARY (R.)
- POSTEL (M.)
- RAMADIER (J.)

Oto-rhino-Laryngologie
- DEBAIN (J.)
- PIALOUX (P.)

Parasitologie
- COLVAN (Y.)
- LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale
- BARCAT (J.)
- BINET (J.-P.)
- CAUCHOIX (J.)
- CERBONNET (G.)
- CHATELIN (C.-L.)
- DUBOST (Ch.)
- DUBOST (Cl.)
- FAUREL (J.)
- FLABEAU (F.)
- GARSAY (M.)
- GARNIER (H.)
- (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES
- GERMAIN (A.)
- LATASTE (J.)
- LEVEQUE (B.)
- LOYGUE (J.)
- MERCADIER (M.)
- NATALI (J.)
- PELLERIN (D.)
- PERROTIN (J.)
- ROBERT (E.)
- THOMERET (G.)

Pathologie exotique
- SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale
- BENHAMOU (J.-P.)
- BERTHAUX (P.)
- BOIVIN (P.)
- CROSNIER (J.)
- HARTMANN (L.)
- LŒPER (J.)
- MAURICE (J.)
- MIKOL (Cl.)
- RICHET (G.)

Pathologie médicale
- AUSSANNAIRE (M.)
- BOUVIER (J.)
- BOUVRAIN (Y.)
- BRICAIRE (H.)
- BRISSAUD (H.)
- BROCARD (H.)
- BUGE (A.)
- CATINAT (J.)
- CHRÉTIEN (J.)
- COBLENTZ (B.)
- CONTAMIN (F.)
- COURY (C.)
- ÉTIENNE (J.-P.)
- FREZAL (J.)
- FRITEL (D.)
- HENNEQUET (A.)
- HIMBERT (J.)
- HOUSSET (E.)
- LAROCHE (Cl.)
- LESOBRE (R.)
- MACREZ (C.)
- MOREAU (L.)
- NICK (J.)
- ROYER (P.)
- TOURNEUR (R.)
- WOLFROMM (R.)

Pédiatrie-Puériculture
- JOSEPH (R.)
- LAFOURCADE (J.)
- LEPERCQ (G.)
- MANDE (R.)
- MOZZICONACCI (P.)
- POLONOVSKI (C.)
- ROSSIER (A.)
- VIALATTE (J.)

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)	Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m.conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
		Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AKFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
		Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

I N T R O D U C T I O N

Si la transfusion sanguine permet de sauver de nombreuses vies humaines, il ne faut pas ignorer que, comme pour beaucoup de moyens thérapeutiques, elle peut être une arme à double tranchant, et exposer à des accidents qui peuvent être mortels, si on ne respecte pas certaines règles d'application très précises, si on ne pratique pas tous les examens indispensables à assurer l'inocuité et l'efficacité de la transfusion.

Le grand risque transfusionnel est d'ordre immunologique : c'est l'accident hémolytique, qui résulte de l'incompatibilité séro-globulaire entre le sang de receveur et celui du donneur.

Il y a incompatibilité toutes les fois que la transfusion met en présence chez le receveur, un anticorps spécifique, naturel ou immun(acquis), et l'antigène erythrocytaire correspondant. De cette rencontre résulte la fixation de l'anticorps sur l'hématie porteuse de l'antigène, et celle-ci une fois sensibilisée est hémolysée plus ou moins rapidement.

La traduction clinique de cette hémolyse doit être bien connue ; l'apparition du moindre symptôme évocateur devant faire interrompre immédiatement la transfusion.

On peut distinguer 3 formes de cet accident hémolytique de gravité variable (I) :

1/ Les formes graves : réalisent le tableau de grand choc

hémolytique. Il débute au bout de quelques minutes en général par des douleurs lombaires aigües, une sensation de constriction thoracique avec congestion de la face, accélération du pouls, chute de la tension artérielle, hyperthermie, frissons, parfois vomissements.

A ce premier épisode qui s'amende en général rapidement, succède une phase d'oligurie (les urines émises sont noirâtres : elles contiennent de l'hémoglobine). Cette oligurie va s'accentuer pour aboutir en 12 à 24 heures à une phase d'anurie totale avec hyperazotémie croissante, qui peut aboutir à la mort.

Dans les cas favorables, entre le 10° et le 15° jour, la diurèse reprendra spontanément et la guérison de cette tubulo-nephrite hémolytique se fera sans séquelles. Le pronostic de cette période dépend du taux de l'azotémie dont l'élévation excessive peut rendre indispensable le recours aux méthodes d'épuration sanguine artificielle (rein artificiel en particulier), comme nous le verrons dans les observations que nous rapportons.

II/ Les formes mineures. Elles se traduisent par quelques frissons, une température élevée, qui seront rattachés à leur cause par les signes cliniques et biologiques d'hémolyse : un subictère éventuel, une augmentation du taux de la bilirubine libre. Dans ces formes mineures, un tableau d'insuffisance rénale modérée peut se voir avec oligurie, augmentation du taux de l'azotémie sans conséquences cliniques

graves.

III/ Les formes inapparentes. Dans celles-ci l'incompatibilité ne se traduit par aucune manifestation clinique et pourtant les épreuves de survie globulaire (à l'aide d'hématies marquées au Chrome 51) mettent en évidence la diminution de la durée de vie des hématies injectées.

- LA NOTION DE GROUPE SANGUIN (22bis)
- LES ANTICORPS RESPONSABLES DES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES TRANSFUSIONNELS.
- DANGER DES ANTICORPS NATURELS IRREGULIERS.

Les systèmes de groupe sanguin les plus couramment distingués à l'heure actuelle sont au nombre de 10 : ABO, Rhésus, MNSs, Lutheran, Kell, Lewis, P, Duffy, Kidd.

Chaque système peut être défini par un ensemble d'antigènes (ou facteurs de groupe) présents sur les hématies, transmis selon les lois mandeliennes de l'hérédité ; en effet, chaque antigène décelable à la surface de l'hématie, traduit l'existence d'un couple de gènes (ou allèles) situés à une place fixe sur les chromosomes du noyau de l'erythroblaste puis de l'hématie, chacun de ces gènes provenant l'un du père l'autre de la mère.

Chaque hématie doit être considérée comme une "mosaïque", sur laquelle sont représentés tous les systèmes connus de groupe sanguin, par leurs antigènes respectifs.

A chaque substance antigénique correspond un anticorps, strictement spécifique (qui ne peut réagir qu'avec son antigène correspondant et lui seul), anticorps qui est contenu dans la fraction gamma-globulinique du sérum, et qui peut donc,

comme nous l'avons déjà dit, se fixer sur l'antigène correspondant porté par l'hématie et entraîner la destruction de cette dernière par hémolyse.

En immuno-hématologie, les anticorps susceptibles de réagir ainsi avec leurs antigènes peuvent être de trois sortes :

I/ Naturels, réguliers

II/ D'Iso-immunisation

III/ Naturels, irréguliers, qui font l'objet de ce présent travail.

I/ Les anticorps naturels réguliers ou constants

Les anticorps du rare phénotype "pp" du système P et surtout du système ABO, en sont les seuls représentants. Dans le système ABO, il existe 2 gènes A et B qui se traduisent dans le cytoplasme de l'erythroblaste puis de l'hématie par la présence des antigènes correspondants.
Le système ABO comprend 4 groupes possibles (4 phénotypes) ; A, B, AB, et O. Le sérum de chacun de ces groupes possède toujours le ou les anticorps correspondant à l'antigène ou aux antigènes absents ; c'est pour cette raison que ces anticorps sont appellés réguliers ou constants.
Ainsi, le sérum des sujets "O" possède l'agglutinine anti-A et anti-B ; le sérum des sujets "A" l'agglutinine anti-B et le sérum des sujets "B" l'agglutinine anti-A. Seuls les sujets "AB" ne possèdent pas d'agglutinines décelables dans leur sérum.

On conçoit donc, que en cas d'incompatibilité dans le système ABO, l'accident hémolytique est inévitable et immédiat, d'où la règle des transfusions strictement iso-groupes dans ce système. Les accidents par incompatibilité dans le système ABO sont devenus exceptionnels en dehors de grossières erreurs de groupe.

2/ <u>Les anticorps d'iso-immunisation</u> (22 ter)

Toute personne ne possédant pas un antigène donné peut développer un anticorps contre cet antigène si celui-ci est injecté dans sa circulation d'une façon répetée.

Les antigènes de groupe sanguin ont un pouvoir plus ou moins immunisant ; le plus important à ce titre est le facteur Rhésus standard, responsable en particulier des iso-immunisations foeto-maternelles.

Ces anticorps sont susceptibles de se développer dans deux circonstances particulières : les grossesses et les transfusions sanguines répetées. Ce fait est connu et les malades polytransfusés et les femmes ayant eu des grossesses sont particulièrement surveillés car susceptibles d'être immunisés ; et chez eux la recherche d'éventuelles agglutinines irrégulières d'iso-immunisation est devenue de règle courante.

3/ <u>Les anticorps naturels irréguliers.</u>

Ils sont dits naturels, comme ceux du système ABO,

parce qu'ils semblent présents naturellement dans le sérum sans qu'il y ait eu injection préalable d'antigènes ; mais ils sont inconstants ; c'est-à-dire qu'un sujet ne possédant pas un antigène d'un système de groupe n'a pas obligatoirement dans son sérum l'anticorps correspondant à l'antigène absent.

Tous les anticorps naturels des groupes sanguins en dehors du système ABO et du phénotype "pp" du système P, sont de ce type.

Ces anticorps sont capables, comme les anticorps naturels réguliers, d'agglutiner les hématies porteuses de leurs antigènes correspondants en milieu salé simple, d'où leur nom d'anticorps agglutinant ou "agglutinines". Le maximum de la réaction a lieu à 4°, mais l'amplitude thermique est grande et peut atteindre 37°, d'où leur danger "in vivo"

Pour mettre en évidence ces agglutinines, il suffit donc de mettre en présence le sérum et un lot d'hématies sélectionnées porteuses de tous les divers types antigéniques connus, et ceci à différentes températures : 4°, 22° et 37°. On peut sensibiliser la réaction en faisant agir sur les hématies, préalablement à l'action du sérum, des enzymes proteolytiques tel le trypsine, ou en faisant la réaction en milieu albumineux.

Signalons enfin que ces anticorps agglutinants ne sont hémolytiques "in vitro" qu'en présence de complément,

qui est un "ensemble de substances contenues dans le sérum et capables de se fixer sur un complexe antigène-anticorps, et qui complète l'inter action entre certains antigènes et certains anticorps".

En pratique pour le médecin praticien qui désire faire rechercher d'éventuelles agglutinines irrégulières, il lui suffira de prélever 20 cc de sang dans un tube à essai stérile, sans anticoagulant, tube qu'il adressera à un laboratoire de sérologie qualifié.

La présence de ces anticorps naturels irréguliers chez un receveur doit être prise en considération, car si on a cru pendant longtemps que leur action était inoffensive, on sait maintenant qu'ils sont susceptibles de déclencher lors d'une transfusion des accidents hémolytiques graves.

Le but de notre travail est d'attirer l'attention sur ce point en rapportant 5 observations d'accidents de ce type dûs aux anticorps naturels irréguliers du système P et Lewis, dont un a été mortel.

Ainsi en dehors même des sujets susceptibles d'être immunisés (polytransfusés, femmes ayant eu des grossesses) il est nécessaire de rechercher l'existence éventuelle de ces anticorps naturels irréguliers, par les techniques les

plus sensibles avant toute transfusion, afin de savoir quelles sont les hématies qu'il est possible de transfuser sans danger. Si on ne se prémunit pas de cette façon, avant toute transfusion on encourt un risque certain, susceptible d'entraîner la responsabilité pénale du médecin.

LES SYSTEMES P ET LEWIS

1/ Le système P. Il a été découvert en 1927 par Landsteiner et Levine. Ce fut d'abord l'anticorps anti-PI qui a été connu et qui a permis de diviser la population en deux catégories de phénotype : P positifs et P négatifs. Ces derniers P négatifs étaient supposés être de génotype "pp" mais Sanger en 1955 remania cette conception ; en effet elle a constaté qu'un anticorps que l'on croyait étranger au système P, "l'Anti-Tja", n'était en fait observé que chez les sujets "P négatifs". Le tableau suivant résume cette nouvelle conception du système P :

Phénotype	Génotype	Anticorps
PI (ancien P+)	PI PI PI P2 PI p	pas d'anticorps
P2 (ancien P-)	P2 P2 P2 p	quelque fois anti-PI (ancien Anti P)
P- (très rare)	pp	toujours anti-P + anti PI (ancien anti-Tja)

L'antigène PI se trouve chez environ 80 % des individus de race blanche, l'antigène P2 chez 20 %.

Le phénotype "p" très rare dont les hématies sont entièrement dépourvues de substance P, se caractérise par la présence constante d'un anticorps agglutinant et hémolytique

actif sur toutes les hématies de la population sauf les très rares individus "p".

L'anticorps anti-PI (ancien anti-P) n'est pas rare mais il n'est en général pas actif à 37°. C'est un anticorps naturel (comme l'anti-P + anti-PI) ; son activité hémolytique in vitro a pu être démontrée.

II/ Le système Lewis. Il semble différer beaucoup des autres systèmes de groupe sanguin. Il existe deux facteurs antigéniques :

Lea, découvert par Mourant en 1946 (19) à partir de l'anticorps correspondant. Sa fréquence serait en Europe d'à peu près 20 % et son incidence indépendante du système ABO.

Leb, allèle de Lea, fut mis en évidence par Andressen en 1948.

Nous individualiserons trois caractères particuliers dans ce système :

1) Ces deux facteurs antigéniques érythrocytaires "Lea" et "Leb" ne seraient pas transmis comme un caractère héréditaire mandélien, comme cela est le cas pour tous les autres systèmes de groupe sanguin, mais acquis passivement par fixation des antigènes solubles du plasma sur les hématies. Il a été démontré que le sérum des sujets dont les hématies étaient Lea+ possédaient la substance Lea ; le sérum des sujets Lea- n'en possédaient pas.

En 1955, Sneath et Sneath (24) ont démontré que si des hématies ne possédant ni le caractère Lea ni le caractère

Leb étaient mises en suspension dans un sérum contenant la substance Lea ou Leb, elles se révélaient par la suite porteuses du caractère antigénique contenu dans le sérum.

Donc, comme l'a écrit Grubb (8) en 1950, "le systèm Lewis serait plutôt qu'un système de groupe sanguin, un système sérologique de mucoïdes hydrosolubles".

2) Un autre caractère particulier de ce système est la présence des facteurs Lea et Leb dans la salive des sujets qui possèdent les gènes de même nom, et la présence inconstante des facteurs sur les hématies.

Les phénotypes salivaires ont été bien étudiés ; ils sont au nombre de quatre et de fréquence suivante :

Le (a+	b+)	70 %
Le (a-	b+)	10 %
Le(a+	b-)	19 %
Le(a-	b-)	1 %

Lorsque le facteur Leb est présent au phénotype salivaire, il est également présent sur les hématies. Mais son agglutin bilité diffère suivant le groupe ABO. Seuls certains sérums anti-Leb peuvent le déceler si le sujet est de groupe AI ou AIB.

3) Il existe une relation entre la sécrétion salivaire des substances Lewis et celle des substances ABH, qui est telle que lorsque le facteur Leb est présent au phénotype salivair le sujet est secréteur ABH (en effet dans le système ABO, on

trouve les substances antigéniques A, B et H dans les sécrétions salivaires de 78 % des individus qui sont ainsi dénommés "secréteurs").

Lorsque le facteur Leb est absent du phénotype salivaire le sujet est non secréteur ABH. Toutefois une partie des sujets Le(a- b-) sont secréteurs.

Les anticorps anti-Lewis sont des agglutinines naturelles irrégulières, mais cependant assez fréquentes. Ils ne sont pas sans danger en clinique, contrairement à ce que l'on a pensé pendant longtemps, car ils peuvent être actifs à 37° et hémolytiques in vitro.

Des épreuves de survie globulaire ont démontré que ces anticorps même lorsqu'ils ne présentent pas d'activité hémolytique in vitro sont cependant responsables d'une importante diminution de la survie des hématies in vivo (17) et pages 27-28. Les observations que nous rapportons illustrent le rôle que ces anticorps sont susceptibles de jouer lors d'une transfusion.

O B S E R V A T I O N S

I/ <u>Accident lié à un anticorps anti-Tja.</u>

(1) Clinique : Madame M...., 20 ans, est opérée le 24 Juillet 1961 en fin de matinée pour suspicion de grossesse extra utérine ; notons qu'il s'agit d'une première grossesse et que, de plus, la malade n'a jamais reçu de transfusion ; cependant à l'âge de quinze mois 10 Ml de sang maternel lui avaient été injectés en guise de sero-prévention contre la rougeole.

Dès l'ouverture de l'abdomen, on note effectivement un épanchement sanguin intra péritonéal évalué à 800 Ml, mais les trompes sont intactes ; l'oeuf mort a été évacué par le pavillon.

Dans la soirée du 24 Juillet, la malade (de groupe "O RH positif") reçoit deux flacons de sang "O Rh positif" sans épreuve de compatibilité préalable ; on ne note aucune réaction immédiate apparente, la malade étant encore sous l'effet des analgésiques et de l'anesthésie ; aucune chute tensionnelle n'est remarquée.

Le lendemain, 25 Juillet 1961, la malade est <u>ictérique</u> et <u>oliqurique</u> (en 36 heures et après perfusion de deux litres cinq cent de sérum glucosé novocaînisé, la malade n'a émis que 500 Ml d'urines <u>noirâtres</u>, recueillies par sondage). Elle est assez agitée. La tension artérielle reste stable, aux alentours de 12/6. La numération globulaire monte une <u>anémie</u> à 2.900.000 globules rouges. Tout nouvel apport hydrique est interdit chez cette malade, et il est décidé d'atten

dre le lendemain pour juger de l'évolution de l'atteinte rénale qui semble ne pouvoir relever d'aucune autre cause que d'une incompatibilité transfusionnelle.

Le 26 Juillet, l'atteinte rénale s'est aggravée ; l'anurie est presque complète et l'urée sanguine est à 2 gr 50 pour mille.

Cinq jours plus tard, le 31 Juillet, la malade est soumise à une séance de Rein Artificiel, alimenté par le sang compatible de sa soeur et, 12 jours après le début, aux environs du 5 Août, la diurèse reprend et la guérison se fait donc dans les limites habituelles ; on ne note dans les suites de la nephrite qu'une thrombose veineuse traitée par les anticoagulants et une anémie à 2 millions qui nécessite de nouvelles transfusions de sang compatible.

Le 30 Août, la malade quitte l'hôpital dans un état satisfaisant.

(2) <u>Sérologie</u> : C'est le 25 et le 26 Juillet que le Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris (Ch. Salmon) reçoit un prélèvement de la malade, alors que celle-ci est déjà en anurie. La première constatation est que son sérum hémolyse, en quelques minutes, à la température du laboratoire, tous les échantillons de sang testés.

La deuxième étape de cet examen sérologique est la mise en évidence (par la technique d'agglutination en tubes, en milieu salin à 22°C, utilisant le sérum dilué au 1/10),

d'une agglutinine sérique, active sur toutes les hématies propres de la malade ; mais on remarque cependant que les hématies les plus faiblement agglutinées appartiennent au phénotype "PI négatif".

On établit que la malade appartient aux groupes sanguins suivants, O Rh positif (ccDee), N/Ss, "PI négatif", kk, Le (a- , b+), Fy (a+), Jk 'a+).

Par le fait que cet anticorps a une activité hémolytique in vitro, d'une part, et qu'il agglutine moins nettement les hématies PI négatif, d'autre part, on pense que la spécificité de l'anticorps doit être anti-Tja (anti PI plus anti P).

L'étude sérologique de la famille de la malade fut alors entreprise et parmi ses ascendants et collatéraux, le coeur de la malade est trouvée compatible ; dans le sérum de cette dernière, on identifie un anticorps en tous points identiques à celui de la malade. La probabilité donc de trouver un donneur compatible est pratiquement nulle, et, tandis que l'identification de cet anticorps est confirmée au "Lister Institute" de Londres, les transfusions peuvent être assurées grâce à la collaboration des Centres de Transfusion de Birmingham, Chicago et Sidney. La soeur de la malade peut être utilisée comme donneur pour les premières transfusions.

II/ Accidents liés à un anticorps anti-Lea.

(1) Nous dirons d'abord quelques mots au sujet de deux

observations d'incidents ou accidents transfusionnels à l'occasion desquels l'examen sérologique a pu mettre en évidence un anticorps anti Lea (ou anti Lex, c'est-à-dire Anti-Lea plus Anti-Leb) mais la nature hémolytique des accidents ne fut pas prouvée, aussi ne peut-on que suspecter la responsabilité des anticorps identifiés.

La première de ces observations concerne un malade de phénotype Le (a- , b-), qui lors d'une première transfusion présente un syndrome "Frissons-Hyperthermie" ; ceci entraîne une étude sérologique plus poussée et un anticorps anti-Lea fut identifié dans le sérum de ce malade ; il reçut alors une série de 12 transfusions de donneurs sélectionnés pour leur phénotype Le(a-), ces 12 transfusions furent parfaitement tolérées, ce qui laisse encore à penser que c'est bien cet anticorps anti-Lea identifié qui fut responsable de ce petit accident transfusionnel.

Dans la seconde observation, il s'agit d'un malade qui, à la suite d'une intervention chirurgicale ayant nécessité des transfusions, présente un ictère avec anurie.

L'examen sérologique identifie alors un anticorps anti Le x, (Lea + b), mais les examens biologiques indispensables au diagnostic d'accident hémolytique ne furent pas pratiqués, si bien qu'on ne put pas imputer à cet anti-corps anti-Lex identifié la responsabilité de cet accident transfusionnel.

(2) Les 4 observations suivantes concernent 4 accidents transfusionnels dont l'étude sérologique a été effectuée au Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris (Ch. Salmon) et dont l'exposé nous parait plus démonstratif la nature hémolytique de ces accidents est certaine, dans les quatre cas elle se manifeste par une hémoglobinurie.

- Observation N° 1 :

Clinique : Monsieur X...., de groupe AB, reçoit lors d'une intervention pour hémothorax trois transfusions de sang "A Rh positif", sans aucun incident. Quelques heures après une nouvelle transfusion est nécessaire et cette dernière est faite avec du sang "O Rh positif" ; à la suite de cette nouvelle transfusion Mr X.. présente un subictère et émet des urines noirâtres, contenant de l'hémoglobine, dont le volume diminue progressivement ; parallèlement le taux d'urée sanguine s'éleva et atteignit I gramme 28 pour mille.

Sérologie : un anticorps anti (Lea+ b) fut identifié dans le sérum de ce malade et il est plus que probable que l'on mit ainsi en évidence le responsable de cet accident car la recherche d'un anticorps immun ou d'une autre explication immunologique fut entièrement négative.

- Observation N°2 :

Clinique : Mme C.P., atteinte de lymphogranulomatose maligne, compliquée d'anémie hémolytique reçoit du 19 au 30 Septembre 1958, 8 transfusions sans aucun incident clinique. Quelques temps plus tard le 16 Novembre 1958, son état

hématologique nécessite de nouvelles transfusions et elle reçoit alors 200 Ml de globules déplasmatisés, après une épreuve rapide de compatibilité en milieu albumineux à 37°C effectuée dans le service où la malade est hospitalisée.

Dès le début de la transfusion, apparut une douleur lombaire modérée que la malade ne signala pas dans l'immédiat ; puis, au bout de 10 Ml, un frisson rapidement important fit interrompre la transfusion ; après quoi la douleur lombaire cessa et le frisson disparut. Notons que la tension ne se modifia pas (13/8).

Une heure plus tard l'hémolyse fut objectivée par l'apparition d'une hémoglobinurie.

Le lendemain, la malade était oligurique mais les urines émises étaient normales et ne contenaient plus d'hémoglobine.

Le 18 Novembre, soit deux jours après le début, la diurèse se rétablit parfaitement, la malade émit trois litre d'urines dans la journée et aucun ictère n'apparut.

Sérologie : La malade appartient aux groupes sanguins suivants : A, ccddE, MN, PI, K-, Le(a- b-).

Le donneur possède les phénotypes suivants : A, ccdde, MNss, PI, K-, Fy (a-), Jk(a-), La(a+ b-).

Sur un prélèvement qui fut fait avant l'accident hémolytique, on identifie un iso-anticorps naturel anti-Lea qui agglutinait les hématies Le(a+), en milieu salé, à 22° et 37° C, et qui hémolysait à 37°C les hématies Le(a+) préa-

lablement trypsinisées et mises en suspension sérique.

Sur les prélèvements faits après l'accident hémolytique, les résultats furent strictement identiques.

Il nous paraît intéressant de noter par ailleurs que l'anticorps présent avant la transfusion avait un titre de 1/16 par le test à l'antiglobuline, en présence de complément humain, et que celui qui fut détecté dans les prélèvements effectués après l'accident (des prélèvements ont été faits tous les 2 jours jusqu'au 12° jour), a présenté exactement le même titre : donc aucune variation du titre de l'anticorps après l'accident transfusionnel.

- Observation N°3 :

Clinique : Mr W... atteint d'ulcère de l'estomac subit le 16 Octobre 1958 une gastrectomie.

Le malade est de groupe "O Rh négatif" et il reçoit pendant l'intervention chirurgicale 4 flacons de 400 Ml de sang "O Rh négatif" (après épreuve de compatibilité préalable négative) sans aucun incident clinique ; cette transfusion fut parfaitement tolérée.

Neuf jours plus tard, le 25 Octobre 1958, l'état du malade nécessite une réintervention sur sa paroi abdominale, réintervention à l'occasion de laquelle il reçoit une deuxième transfusion de 400 Ml de sang "O Rh-", sans épreuve cette fois de compatibilité préalable. Après injection de 50 Ml de sang, des douleurs lombaires apparaissent suivies

de frissons, ce qui fait immédiatement arrêter la transfusio mais peu après Mr W.. émet des urines noirâtres, apparition donc d'une hémoglobinurie ; puis tout rendre dans l'ordre. L'incompatibilité sanguine fut donc sans conséquences cliniques graves.

Sérologie : De nouveau ici, un anticorps anti-Lea fut identifié : cet anticorps agglutinait à 22° et à 37° les hématies Le(a+! et hémolysait comme dans la précédente obser vation les hématies Le(a+) trypsinisées, mises en suspension sérique contenant du complément. Le test de Coombs (à l'antiglobuline) ne fut pas fait.

- Observation N°4

Clinique : Mme H..., âgée de 25 ans, subit le 6 Septembre 1961, une ovariectomie pour kystes de l' ovaires bilaté raux, accompagnée de résection des trompes mais sans hystérectomie.

Au cours de l'intervention, la malade (de groupe "A Rh positif") reçoit deux flacons de sang "A Rh positif", sans aucune épreuve de compatibilité préalable, sous le prétexte que Mme H... n'avait jamais été transfusée et n'avait jamais eu de grossesses, ce qui permettait d'écarter à priori l'existence d'un anticorps immun dans son sérum.

A la fin de l'intervention, alors que la malade est encore sous anesthésie, mais que cependant la tension artérielle est normale, le deuxième flacon de sang (qui s'avéra plus tard être incompatible) est transfusé.

Deux heures plus tard, la tension artérielle baisse et devant des signes d'hémorragie interne, une réintervention est faite qui permet de découvrir une hémorragie intra-péritonéale, ce qui motive une nouvelle transfusion et la malade reçoit à nouveau 4 flacons de sang "A Rh +".

Le lendemain, 7 Septembre 1961, Mme H... présente un ictère et est oligurique. Cette oligurie s'accentue et aboutit au bout de quelques jours à une anurie totale avec élévation telle du taux de l'urée sanguine que, le 12 Septembre 1961, devant cette atteinte rénale sévère, une séance de rein artificiel s'avère indispensable. Celui-ci fut alimenté par des flacons de sang compatible, qui sont bien tolérés.

Le 14 Septembre 1961, la malade meurt brusquement.

Sérologie : Le Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris reçoit un prélèvement de Mme H... le 8 Septembre 1961, soit le surlendemain de l'accident, alors que la malade est anurique.

Dans son sérum, un anticorps anti-Lea fut identifié et on établit que son phénotype erythrocytaire est : Le (a- b-).

Les tubes pilotes des flacons transfusés sont alors contrôlés : deux d'entre eux contiennent du sang de phénotype Le (a+ b-) et sont donc incompatibles ; il se révèle que l'un des deux flacons a été transfusé à la fin de la première in-

tervention ; le second flacon incompatible lors de la réintervention pour hémorragie intra-péritonéale.

L'anticorps présent dans le sérum de la malade le 8 Septembre 1961, le surlendemain :

a) est capable d'agglutiner les hématies (Le(a+) en suspension saline, à 22° et 37°C ;

b) il est présent sous une forme non agglutinable en concentration élevée (le titre observé par le test de Coombs indirect, à 37°C est de 1/128 ;

c) de plus, cet anticorps est capable d'hémolyser in vitro à 37°C, en présence de complément, les hématies Lea positif, trypsinisées.

Ces trois caractères, comme il sera précisé dans la discussion qui va suivre, en font un anticorps particulièrement dangereux.

D I S C U S S I O N

Les faits que nous avons rapportés dans ces observations constituent bien l'exemple d'incompatibilité liée à des anticorps naturels autres que ceux du système ABO et dont les conséquences cliniques ont été particulièrement graves. Deux d'entre elles ont déjà été rapportées par R.André (1bi

- Observations retrouvées dans la littérature.

Deux observations d'accidents transfusionnels imputables à des anticorps naturels du système MNSs ont été rapportées par Crowley et coll. (5), Reilly et coll.(22), Strahl et coll.(25) et Wiener (27).

De même, des accidents dont étaient responsables l'anti-PI ont été rapportés par Moureau (20), Kissmeyer-Nielsen et Kristoffersen (10), Wiener et Unger (28).

Dans certaines de ces observations la nature hémolytique de l'accident transfusionnel n'est pas toujours démontrée.

Par contre, en ce qui concerne les accidents liés à l'anti-Lea, leur nature hémolytique parait très clairement prouvée et l'on retrouve dans la littérature un certain nombre d'observations rapportées par Krieger et Simmons (11), De Vries et Smitskamps (6), Brendemoen et Aas (4), Lauer et coll. (12), Hassig et coll. (9), Matson et coll. (14), Mollisson (16), Antinen et coll. (3), Merrild-Hansen et Munck-Andersen (15), Tholen et coll. (26), Moulinie (18), Peterson et Chisholm (21), Elliott et coll. (7).

1/ A l'analyse de ces observations, on constate : Au point de vue clinique, dans la plupart des cas, il y eut des signes d'incompatibilité immédiate : douleurs lombaires et parfois état de choc avec collapsus.

Au point de vue sérologique, la détection des anti- corps fut généralement facile : ils agglutinaient les héma- ties de phénotype Le(a+) en milieu salin ; plus fortement à 22°C qu'à 37°. Dans le cas où cela a été recherché, ces anticorps étaient hémolytiques, sinon vis-à-vis des hématies normales, du moins après traitement de celles-ci par un en- zyme proteolytique.

Dans l'observation de Merrild-Hansen et coll.(15), cependant, l'anticorps n'était décelé que par le test à l'an- tiglobuline (test de Coombs).

De plus, chez les malades qui reçurent ultérieure- ment des transfusions de sang Le (a-), aucun incident clini- que ne fut signalé. Merrild-Hansen et coll.(15), ont montré par la technique d'agglutination différentielle que, chez un malade qui reçut des hématies Le(a+) et Le (a-), seules les hématies porteuses de l'antigène Lea furent détruites.

Dans la plupart des cas l'hémolyse fut objectivée par une hémoglobinurie, mais en ce qui concerne l'évolution l'oligurie fut généralement de courte durée ; cependant, dans l'observation de Merrild-Hansen et coll., l'azotémie atteignit 2 grammes 70 et dans celle de Elliott et coll.(7), l'incompatibilité se traduisit par une tubulo-nephrite sévère

Rappelons que chez l'un de nos malades l'accident hémolytique fut suivi par une tubulo-nephrite mortelle.

II/ Il est donc désormais certain que les <u>anticorps naturels du système Lewis</u>, contrairement à ce qu'il en a été dit primitivement, peuvent être responsables de tubulo-nephrite hémolytique post-transfusionnelle et il paraît donc logique de considérer que <u>le système Lewis doit entrer en ligne de compte pour la sécurité sérologique des transfusions</u>.

Dans ce même ordre d'idées, nous ferons une autre remarque préliminaire : depuis le développement considérable ces dernières années de la chirurgie cardiaque circulation extra-corporelle et notamment sous hypothermie, l'importance non seulement des anti-Lea, mais aussi des iso-anticorps naturels beaucoup plus rarement observés comme l'anti-M (du système MNSs), ou l'anti-PI, dont l'activité est maxima à basse température, devient réelle.

III/ <u>Discussion</u> : <u>la rareté même des accidents cliniques observés amènent à poser le problème sous l'angle de l'efficacité des transfusions</u>.

En effet, si nous considérons -(I) qu'il y a 20 % de sujets Le(a+) et 10% de sujets Le(a-) (à ne considérer que les phénotypes erythrocytaires), et que -(II), la fréquence des anti-Lea naturels, estimés par Mollisson (16), à 3 % de l'ensemble des individus et à 2,8 % selon l'expérience du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris

(13 anti-Lea ont été détéctés parmi 4.600 sujets), il apparaît clairement qu'à l'heure actuelle de nombreuses transfusions, où l'incompatibilité sérologique est réalisée, sont faites sans aucune traduction clinique de cette incompatibilité.

Or, des transfusions pratiques dans ces conditions sont totalement inefficaces, comme en témoignent les épreuves de survie globulaire.

Mollisson (17) a observé, chez un sujet porteur d'un anticorps décelable seulement par le test de Coombs que la durée de vie des hématies injectées (durée de vie moyenne) fut de 6 minutes pour 65 % des hématies injectées.

De même au Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris, des anticorps anti-Lea et anti-Leb furent découverts fortuitement à la suite d'étude du volume globulaire par hématies marquées au Cr 51. Devant le résultat aberrant de cette épreuve, (chez deux de nos malades - dont nous rapportons les courbes de survie globulaire -), respectivement 77 % et 75 % des hématies étant détruites en 30 minutes) on entreprit une étude sérologique qui révèle : l'existence d'un anticorps anti-Lea dans un cas et anti-Leb dans l'autre, dans le sérum des deux sujets étudiés et la présence des antigènes correspondants, Lea et Leb, sur les hématies injectées. Quelques jours plus tard, les épreuves de volume globulaire furent faites avec des hématies compati-

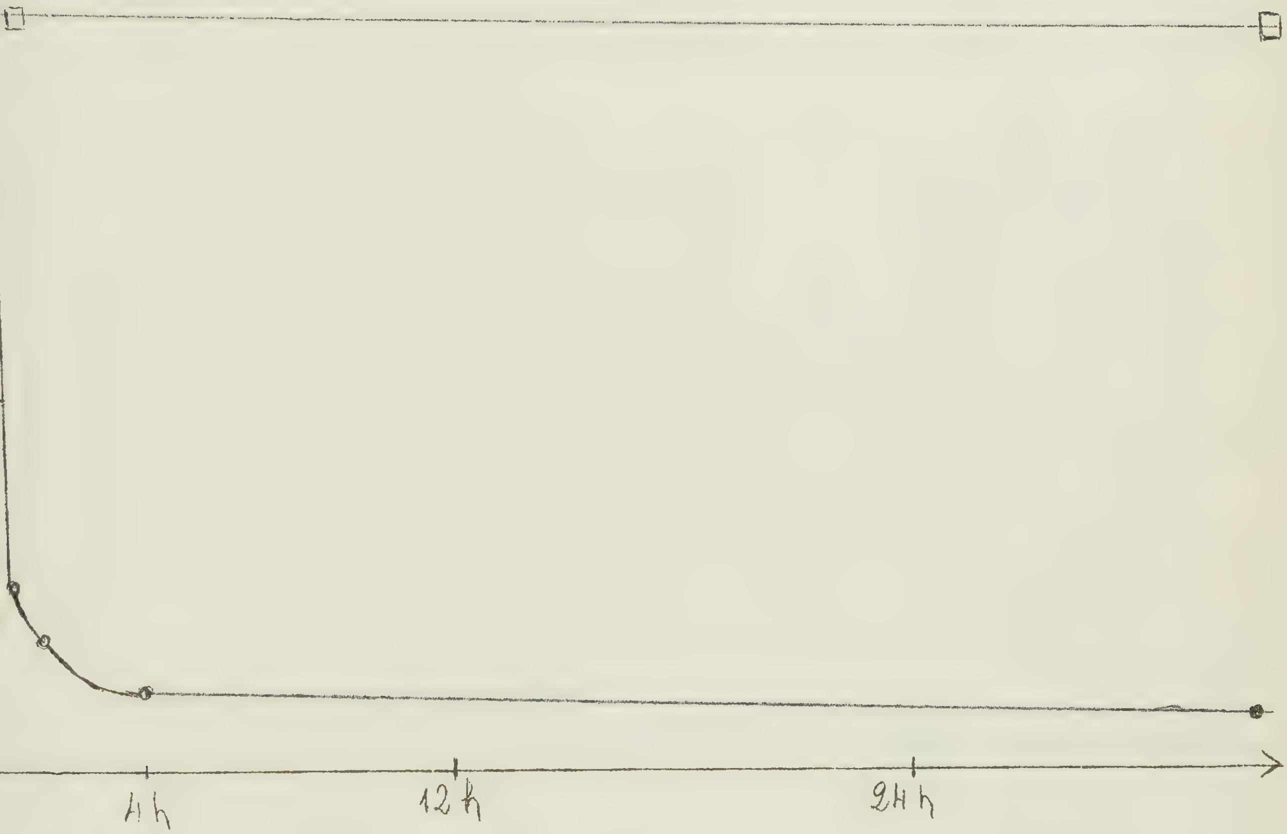
bles Le(a-) et Le(b-) : la survie des hématies fut normale et la valeur de la masse sanguine correcte.

Or, en ce qui concerne notre malade, chez qui fut ainsi découvert un anticorps anti-Lea, 40 transfusions lui avaient été faites sans aucun incident clinique.
D'un point de vue statistique, cette malade avait reçu au moins I transfusion de sang Le(a+) (p ; 0,9999), alors qu'aucun incident clinique ne fut signalé.

Ainsi donc, si l'on admet l'origine naturelle des anticorps anti-Lea, on doit accepter l'idée qu'une telle incompatibilité, capable de détruire 80 % des hématies selon les tests pratiqués in vivo, peut ne présenter aucune traduction clinique.

Ces tests de survie globulaire à l'aide d'hématies marquées au Cr 51 se font avec I cc d'hématies. Les données recueillies par l'étude de la survie d'une aussi petite quantité de globules, permettent-elles de préjuger du degré d'hémolyse observée dans les conditions normales d'une transfusion, soit de l'injection de 400 Ml de sang total ?

Théoriquement, la quantité d'anticorps présente dans le sérum, doit avoir une importance primordiale, puisque il y a tout lieu de supposer que la réaction "antigène-anticorps" est une réaction d'équilibre. Cependant Mollisson (17 a cité l'exemple d'hématies dont 20 % ont rapidement disparu de la circulation à la suite d'une transfusion de 200 Ml.

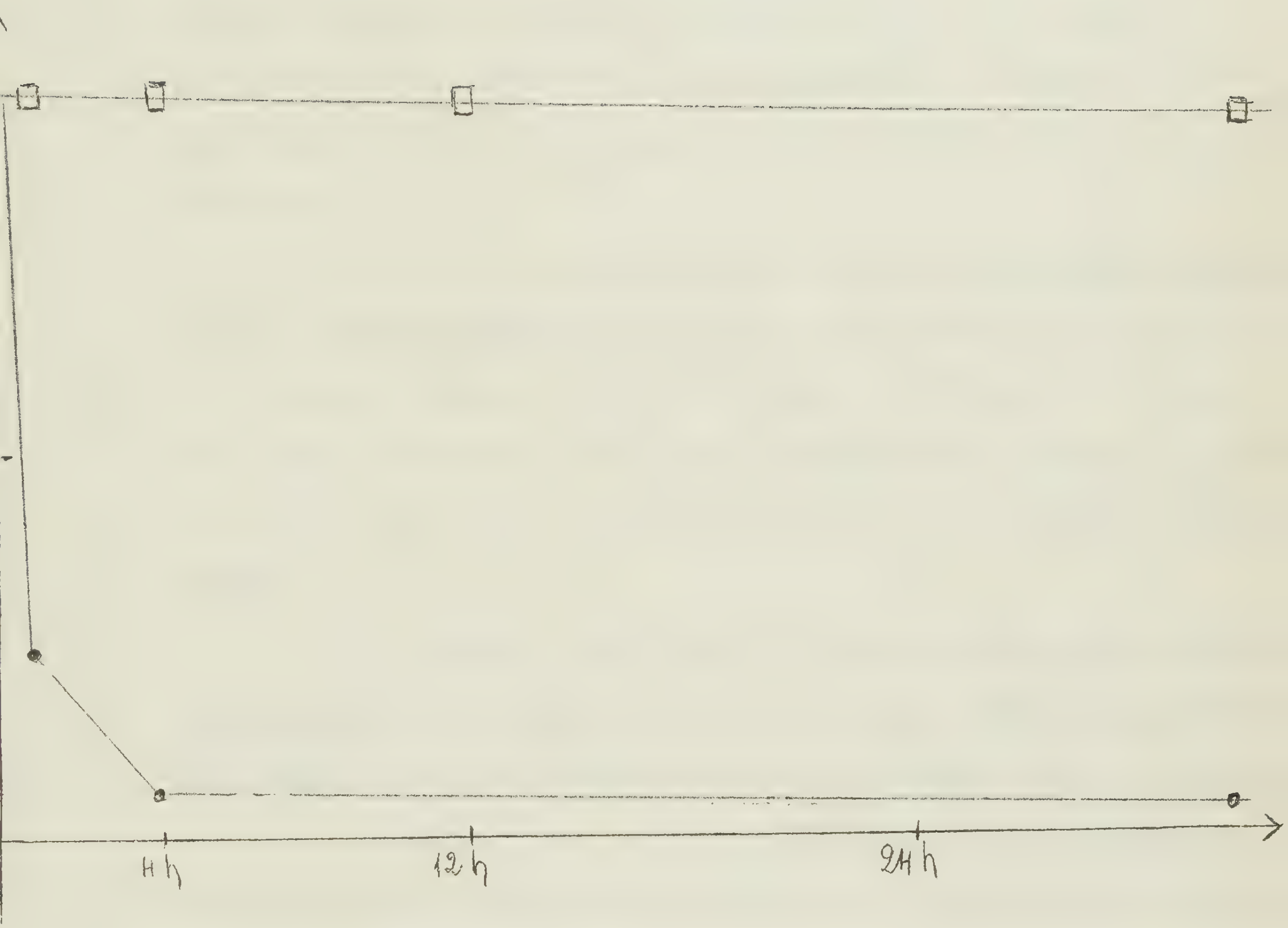


Survie d'hématies Le(a-,b+) et Le(a+,b-), chez un receveur Le(a-,b-) possédant un anticorps anti-Leb.

(□ Hématies Le(a+,b-) : survie normale.)
(● Hématies Le(a-,b+) : Hémolyse : 75 % en 15 minutes).

En ordonnées : Radioactivité circulante en % de la radioactivité injectée.

En abcisses : Le temps en heures.



Survie d'hématies Le(a+,b-) et Le(a-,b-), chez un receveur Le(a-,b-) possédant un anticorps anti-Lea.

(☐ Hématies Le(a-, b-), : survie normale)
(● Hématies Le(a+, b-), : Hémolyse : 77 % en 30 minutes)

En ordonnées : Radioactivité circulante en % de la radioactivité injectée.

En abcisses : Le temps en heures.

Or, chez ce même malade, l'étude de la survie de 1 cc d'hématies marquées a montré également que 20 % de celles-ci di paraissent rapidement de la circulation ; de plus, dans ces deux cas, 80 % des hématies restantes furent détruites plus lentement.

De ces faits, Mollisson conclut, qu'un test utilisant 1 Ml de globules compatibles est capable de donner des informations valables sur la proportion de globules rouges qui seront détruits lors d'une transfusion, bien que le tau de destruction d'une quantité plus élevée puisse être plus grand.

Il apparaît donc que des transfusions dont l'inefficacité est démontrée par une survie des hématies considérablement diminuée peuvent être cliniquement bien tolérées.

Pourquoi, une telle incompatibilité sérologique, confirmée par l'étude de la durée de vie des hématies, ne s traduit pas plus souvent par un accident hémolytique transfusionnel, au même titre que les accidents provoqués par le iso-anticorps immuns ou même les iso-anticorps du système ABO ?

C'est ce qu'il importe de savoir.

L'extériorisation clinique de l'hémolyse est en ra port avec la rapidité de destruction des globules injectés il est donc logique de considérer les facteurs pouvant influer sur la rapidité de destruction des hématies injectées

A priori ces facteurs peuvent concerner :

- soit les caractéristiques propres de l'anticorps
- soit des caractères indépendants de l'anticorps lui-même, liés par exemple à l'antigène injecté, au complément, aux substances plasmatiques hydrosolubles de spécificité Lewis.

Sur ce plan, les données de la littérature et nos observations personnelles doivent permettre de tirer quelques conclusions.

1) <u>Y-a-t-il une relation entre les caractéristiques sérologiques de l'anticorps "in vitro" et la nature de l'accident clinique</u> ?

1/ <u>L'amplitude thermique.</u> Dans toutes nos observations et dans tous les cas où l'accident clinique a été prouvé, l'anticorps responsable était actif à 37°.
Les conclusions de Mollisson indiquant également que les chances de survenue de l'accident hémolytique sont d'autant plus grandes que l'activité thermique de l'anticorps atteint ou dépasse 37°, mais ce n'est pas une condition nécessaire.

Il convient par ailleurs de remarquer que ces conclusions ne concernent que l'activité agglutinante en milieu salin et il est maintenant reconnu que l'activité à 37° de l'anticorps anti-Lea peut ne se révéler que par le test de Coombs indirect.

II/ <u>Mode d'activité sérologique de l'anticorps.</u>
Dans les cas d'accidents hémolytiques liés à un anticorps

anti-Lea que nous avons pu observer, l'anticorps était agglutinant et hémolytique in vitro à 37°. Mais, de plus, dans les 3 cas où il fut fait, le test de Coombs décelait la présence d'un anticorps non agglutinant, qui fixait le complément et la concentration de ce type d'anticorps était plus grande.

Des observations qui ont été faites au laboratoire de Séro-Immunologie du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris et de celles des divers auteurs ayant rapporté des accidents hémolytiques liés à un anticorps anti-Lea, il semble que l'on puisse retenir comme <u>facteurs de gravité</u> les deux caractères suivants :

a) Activité non agglutinante à 37°, avec pouvoir de fixation du complément.

b) Activité lytique à 37°, particulièrement nette sur les hématies trypsinisées.

III/ <u>Concentration de l'anticorps</u>. Mollisson (17) a montré qu'il existe une relation entre le titre de l'anticorps responsable et la vitesse de destruction des hématies injectées. Mollisson a pris 3 sujets possédant un anticorps anti-Lea et leur a injecté une suspension des mêmes hématies Le(a+). Les anticorps de ces trois sujets avaient des titres par le test de Coombs indirect différent : pour le premier 1/32, pour le second 1/8, et pour le troisième 1/1 - Mollisson chez le premier malade a observé une demie-vie des héma-

ties injectées de 2 minutes et cliniquement le malade avait présenté une hémoglobinurie.

- Chez le deuxième malade, 80 % des hématies injectées furent détruites en 3 minutes et cliniquement le malade avait présenté un ictère hémolytique.

- La troisième expérience concerne un sujet normal, 65 % des hématies qui lui furent injectées eurent une demie-vie de 6 minutes. On voit donc qu'il existe un parallélisme étroit entre le titre de l'anticorps et la vitesse de destruction des hématies injectées ; ceci est confirmé par la différence des réactions cliniques observées chez les deux malades étudiés.

2/ Des facteurs indépendants de l'anticorps peuvent-ils influer sur le déterminisme des accidents hémolytiques ?

1/ Facteur pouvant être lié à l'antigène injecté.

Mollisson (15), a observé que chez un même receveur possédant un puissant anticorps anti-Lea, certaines hématies Le(a+) avaient une durée de vie différente d'autres hématies Le(a). Cette variabilité peut être prise en considération car elle peut être liée à la quantité plus ou moins grande d'antigène Lea fixés à la surface de l'hématie.

On sait en effet, depuis les expériences de Sneath et Sneath (23), et Makela et Makela (13), que les antigènes Lewis sont probablement absorbés et qu'il faut en voir l'origine dans les substances plasmatiques hydrosolubles de spé-

cificité Lewis. Il est possible que ces substances solubles, lorsqu'elles sont présentes dans le plasma d'un donneur Le(a soient capables d'absorber préférentiellement les anticorps présents chez le receveur, protégeant ainsi les hématies contre une hémolyse rapide. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de faits expérimentaux pouvant appuyer cette idée ; et dans nos observations, le sang transfusé étant du sang total, nous n'avons pu en tirer de conséquences à l'appui de cette hypothèse.

Remarquons d'ailleurs que si cette conception est exacte, le sang déplasmatisé serait plus dangereux que le sang total.

II/ Facteur pouvant être lié au complément. Etant donné, comme on l'a vu, que parmi les anticorps les plus dangereux, figurent ceux capables de fixer le complément in vitro à 37°, il est probable que la quantité de complément présente chez le receveur (ou apporté par le donneur), influe sur la rapidité de destruction des hématies. Mais là encore nous n'avons aucune donnée expérimentale susceptible d'appuyer cette hypothèse.

Au total, l'apparente contradiction entre la rareté des accidents hémolytiques observés se traduisent par des signes cliniques ou biologiques évidents et la fréquence des incompatibilités que révèle la sérologie, trouve une explication relativement satisfaisante, si on analyse les condi-

tions de l'activité sérologique des anticorps qui ont été reconnus responsables d'une hémolyse importante.

Au premier rang de ces caractéristiques de l'activité de ces anticorps, l'expérience apprend qu'il faut tenir compte :

- de l'activité hémolytique in vitro à 37°
- de la nature de l'anticorps non agglutinant et fixant le complément
- de la concentration de l'anticorps dans le sérum du receveur.

Ces faits doivent entrer en ligne de compte si on désire réaliser une prophylaxie des accidents hémolytiques et sont donc à retenir, mais il ne faut pas oublier que même si il s'agit d'un anticorps anti-Lea d'activité plus banale, le risque d'une transfusion inefficace parait constant.

Cette notion seule devrait inciter à tenir un compte beaucoup plus strict de la compatibilité dans le système Lewis.

C O N C L U S I O N S

CONCLUSIONS

1/ Comme en témoignent les mesures d'hématies Le(a+) transfusées à un receveur possédant un anticorps anti-Lea, une transfusion de sang réalisant une telle incompatibilité est inefficace même si elle ne provoque pas d'accidents hémolytiques avec traduction clinique.

II/ Mais une telle incompatibilité peut aboutir à un accident hémolytique grave avec hémolyse intra-vasculaire et tubulo-nephrite secondaire.

La survenue d'un accident hémolytique, lors d'une transfusion d'hématies Le(a+) à un receveur possédant un anticorps anti-Lea, a d'autant plus de chances de survenir que l'anticorps a une amplitude thermique large atteignant 37°, qu'il peut être décelé par le test de Coombs indirect, qu'il est capable de fixer le complément et d'hémolyser les hémati Le(a+) trypsinisées.

Enfin l'accident hémolytique parait d'autant plus grave que la concentration de l'anticorps est plus élevée.

L'importance des autres facteurs (complément, facteurs plasmatiques hydrosolubles) n'est pas expérimentalemen démontrée.

III/ D'autres iso-anticorps naturels peuvent être à l'origine d'accidents hémolytiques ; nous avons rapporté un

exemple compliqué de nephropathie due à la présence d'un anticorps anti-Tja.

IV/ A l'heure actuelle la chirurgie cardiaque utilisant la circulation extra-corporelle sous hypothermie, crée des conditions nouvelles de transfusion en raison du mélange de sang de nombreux individus et de la température atteinte. Il paraît donc dans ce cas indispensable de tenir compte d'une manière tout à fait impérative de tout iso-anticorps naturel irrégulier décelé chez l'un quelconque des donneurs, quelle que soit l'amplitude thermique de l'anticorps.

V/ La sécurité de transfusion doit être assurée par la "sécurité sérologique". Celle-ci consiste à vérifier, avant toute transfusion, la présence des anticorps naturels, réguliers ou irréguliers, ou des anticorps d'iso-immunisation dans le sérum d'un receveur, pour choisir les hématies qui pourront être transfusées sans danger, et qui devront être fournies par le Centre de Transfusion. Seuls des contrôles sérologiques systématiques pré-transfusionnels peuvent mettre à l'abri d'un accident hémolytique.

De plus, seule cette recherche d'éventuelles agglutinines irrégulières permet d'éviter une transfusion inefficace. "La notion de compatibilité doit être celle d'une efficacité maxima".

-:-:-:-:-:-

BIBLIOGRAPHIE

(1) ANDRE (R.) - Les accidents transfusionnels. IN : Encyclo-
pédie méd. chirur., Hématologie.

(1 bis) ANDRE (R.) - A propos de deux accidents hémolytiques
de la transfusion avec anurie dûs aux anti-
corps naturels anti-Tja et anti-Lea. IN :
Bull. et Mém. Soc. Hôp. de Paris, 1961,
N°29 et 30, pp.1037 - 1040.

(3) ANTINEN (E.E. et NEVANLINNA (H.R.) et VAINO (T.A.)
A hemolytic transfusion reaxtion due to ant
Lea. Ann. Med. Exp. Biol. Fen., 1956, 34, 3

(4) BRENDEMOEN (O.J.) et AAS (K.). Hemolytic transfusion
reaction probably by anti-Lea. Acta Med.
Scandinav., 1952, 141, 458.

(5) CROWLEY (I.V.), RUE (D.J.) et BREENEM. High tittered
anti-M isoagglutinins in human blood. Theit
detection and significance in blood banking
transfusion therapy. AM. J. Clin. Path.,
1957, 28, 481.

(6) DE VRIES (S.I.) et SMITHKAMP (H.S.) - Hemolytic transfu-
sion reaction due to antilewis agglutinin
(anti-Lea). Brit. Med. J., 1961, I, 280.

(7) ELLIOTT (G.B.), THROSON (S.B.), MOORE (B.P.L.) et MILLER
(G.E.) - Reversible acute renal necrosis du
to anti-Lea. Brit. Med. J., 1961, 5278,992.

(8) GRUBB (R.) - Quelques aspects de la complexité des grou-
pes ABO. Rev. Hém., 1950, 5, 268.

(9) HASSIG (A), MEYER (W.) et THOMANN (D.), Zur klinischen
be untung des Lewis blutt-gruppen systems.
Schweiz Med. Wschr. 1955, 85, 786.

(10) KISSMEYER, NIELSEN (F.) et KRISTOFFERSEN (K.) - Transfu
sion reaction due to anti-P. Acta Chirur.
Scand. 1955, 109, 47.

(11) KRIEGER (V.I.) et SIMMONS (R.T.). The second exemple of
anti-Lewis serum found in Australia. Med.
J. Australia, 1949, 4, 85.

(12) LAUER (A.J.), CLAUSS et HOPPE (J.H.). Die Lewis Blutt-
gruppen als Ursache von Transfusuionwischen
follen. Deutsch Med. Wschr. ?, 1954, 79,
1869.

(13) MAKELA (D.) et MAKELA (P.), Le-b antigen ; studies on its occurance in red cells, plasma and saliva. Ann. Med. Exp. Biol. Fenn., 1956, 79, 157.

(14) MATSON (A.), COE (J.) et SWANSON (J.). Hemolytic transfusion reaction caused by anti-Lea. Vox Sang., 1955, 34, 157.

(15) MERRILD-HANSEN (B.) et MUNK-ANDERSEN (G.). Hemolytic transfusion reaction caused by anti-Lea. Vox Sang., 1957, 2, 109.

(16) MOLLISSON (P.L.). Blood transfusion in clinical medicine. I vol., Oxford, 1955, 2° éd., Blackwell acient. publ.

(17) MOLLISSON (P.L.) Blood group antibodies and red cells destruction. Brit. Med. J., 1959, 5159, 1035, et 5160, 1123.

(18) MOURANT (A.E.). Anew human blood group antigen of frequent occurence. Nature, 1946, 158, 237.

(19) MOULINIER (J.). Deux accidents hémolytiques transfusionels dûs à l'anticorps anti-Lea. Proc. 7 th Congress Int. Soc. Blood Transf., Rome, 1958, p.737.

(20) MOUREAU (P.). Les réactions post-transfusionnelles. Rev. Belg. Sc. Med., 1945, 16, 258.

(21) PETERSON (E.T.) et CHISHOLM (R.). A hemolytic transfusion reaction due to anti-Lea. Proc. 6 th Congress Int. Soc. Blood Transfusion, Boston 1956, I vol., Bâle, 1958-59, Karger éd.

(22) REILLY (E.B.), KLEINS (S.J.) et MATSUSHIMA (J.) - Transfusion reaction resulting from a low temperature iso-antibody (Anti-M). Am. J. Clin. Path., 1958, 30, 384

(22 bis) SALMON (CH.) Les groupes sanguins. Rev. Col. Méd. Hôp. Paris, 196.

(22 ter) SALMON (CH.) Iso-immunisation due aux transfusions Transfusion, 1960, 3, 227-65, et 1960, 3, 364-74.

(23) SNEATH(J.S.) et SNEATH (P.H.A.). Adsorption of blood group substances on to red cells. Brit. Med Bull., 1959, 15, 154.

(24) SNEATH(J.S.) et SNEATH (P.H.A.). Transformation of the Lewis group of human red cells. Nature, 195 176, 172.

(25) STRAHL (H.J.), PETTENKOFFER (H.J. et HASSE (W.). A hemo lytic transfusion reaction due to anti-M. Vox Sang., 1955, 5, 34.

(26) THOLEN (H.), MALL (M.) et HOLLANDER (L.). Akute Nieren-insuffiziens nach hamolytischer Transfusuir reaktion dursch anti-Lea und Behandlung mit kunstlichen Niere. Schweiz. Med. Wachr. 1957, 87, 1248.

(27) WIENER (A.S.) Reaction transfusionnelle hémolytique dus à une sensibilisation anti-M. Rev. Hémat., 1950, 5, 3.

(28) WIENER (A.S.) et UNGER (L.J.). Iso-immunisation to fac-tor by blood transfusion. Am. J.Clin. Path. 1944, 14, 616.

-:-:-:-:-:-

T A B L E   DES   M A T I E R E S

	Pages
Introduction	
L'incompatibilité sérologique	I
L'accident hémolytique transfusionnel...	I - 2 et 3
La notion de groupe sanguin	4
Les anticorps responsables des accidents hémolytiques transfusionnels	5
Les systèmes P et Lewis	10
Observations	
Accidents transfusionnels dûs à un anticorps anti-Tja	11
Accidents transfusionnels dûs à des anticorps anti-Lewis	17
Discussion	
Analyse des observations retrouvées dans la littérature	25
Les épreuves de survie globulaire et l'inefficacité de certaines transfusions	28 - 29 - 30
Relation entre les caractéristiques séfologiques des anticorps naturels irréguliers et la nature de l'accident clinique	32
Facteurs indépendants de l'anticorps et pouvant influer sur le déterminisme des accidents hémolytiques....	34
Conclusions	37
Bibliographie	39

Vu, le Président de Thèse :
Pr. G. MARCHAL

Vu, le Doyen de la Faculté :
Pr. Léon BINET

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Médecine de Paris :
Pr. J. ROCHE